

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

342

Année 1970

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Maxime NAUDET

Né le 2 Octobre 1935 à PARIS

Ancien Externe des Hopitaux
de PARIS

Présentée et soutenue publiquement le

UN NOUVEAU TEST DE GROSSESSE FONDE SUR UN PROCESSUS
IMMUNOLOGIQUE ORIGINAL.

Président : Professeur F. LEPAGE

- A ma Famille,
- A mes Amis,
- A mes Maîtres,

. en particulier :

- Au Professeur M. ROBEY, pour son enseignement et son aide si précieuse dans l'élaboration de cette thèse,
- Au Docteur R. HERVE, pour sa sollicitude à notre égard,
- Au Docteur P. SERGENT, pour son concours amical et si compétent,
- Au Docteur P. SIMON, en témoignage de notre profond attachement.



Les Laboratoires WELLCOME ont bien voulu nous
confier le PREPUERIN pour expérimentation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551515_0013

I N T R O D U C T I O N

On sait que WIDE et GEMZELL ont mis au point une méthode de diagnostic simple et rapide de la gestation en utilisant un processus immunologique. Ce processus est direct : les anticorps sont fixés par l'antigène représenté par l'hormone gonadotrope chorionique présente dans l'urine de la femme enceinte ; le phénomène est objectivé par l'artifice des hématies préparées.

Or, il a été établi qu'on pouvait aussi utiliser un autre processus immunologique basé sur la compétition antigénique : un antigène peut en déplacer un autre, fixé sur un anticorps, spécifique, le transfert étant repérable par un artifice technique. C'est le principe de la méthode du PREPUERIN.

Dans cette méthode, l'antigène est aussi l'hormone gonadotrophique chorionique portée par des hématies mises en contact avec des anticorps anti-H.C.G. On obtient un complexe antigène-anticorps dont l'aspect est bien visualisé grâce à l'agglutination des hématies. L'adjonction d'hormone gonadotrope chorionique urinaire rompt l'équilibre. L'antigène nouvellement introduit libère celui qui agglutinait les hématies. Celles-ci sont désagglutinées et sédimentent au fond du tube à réaction, indiquant alors que la réaction est positive. Des travaux ont déjà été publiés à ce sujet, notamment par WERY et MacGREGOR.

./....

THE HISTORY OF THE

REPUBLIC OF THE UNITED STATES OF AMERICA

...the first of the great principles of the Republic, the principle of the separation of powers, was established by the Constitution of 1787. This principle was the result of the struggle between the Federalists and the Anti-Federalists, who were divided on the question of the extent of the powers of the central government. The Federalists, led by Alexander Hamilton, argued for a strong central government, while the Anti-Federalists, led by Thomas Jefferson, argued for a government of small states with limited powers. The compromise was reached in 1787, and the Constitution was signed on September 17, 1787. The principle of the separation of powers was a key element of the new government, and it has remained a cornerstone of American politics ever since.

...the second of the great principles of the Republic, the principle of the rule of law, was established by the Constitution of 1787. This principle was the result of the struggle between the Federalists and the Anti-Federalists, who were divided on the question of the extent of the powers of the central government. The Federalists, led by Alexander Hamilton, argued for a strong central government, while the Anti-Federalists, led by Thomas Jefferson, argued for a government of small states with limited powers. The compromise was reached in 1787, and the Constitution was signed on September 17, 1787. The principle of the rule of law was a key element of the new government, and it has remained a cornerstone of American politics ever since.

Il nous a paru intéressant de comparer la sensibilité de la méthode à celle d'autres techniques, biologiques et immunologiques, et de voir, en outre, dans quelle mesure on pouvait en tirer des renseignements semi-quantitatifs.

BASES THEORIQUES

La réaction antigène-anticorps dépend des circonstances expérimentales, notamment du volume du liquide de réaction, des concentrations d'antigène et d'anticorps, de la mobilité des particules, du taux des électrolytes et de la température. Les variations de ces conditions expérimentales rendent compte du rapport optimal, du phénomène de zone et de la notion de compétition des antigènes.

I. RAPPORT OPTIMAL ET PHENOMENE DE ZONE

Compte tenu des conditions de réaction vues ci-dessus, nous pouvons établir le contenu en antigène d'une solution par la plus petite quantité qui précipite au moyen d'une quantité étalon d'antisérum.

Lorsqu'on examine une série de tubes contenant un volume unité d'une solution d'anticorps auquel on a ajouté des volumes unités de concentration croissante d'antigène, on voit un point de réaction avec une des solutions diluées d'antigène. Si la concentration d'antigène augmente, le précipité apparaît plus tôt et en plus grande quantité, mais au delà d'un certain point la vitesse de précipitation et la quantité de précipité diminuent avec l'augmentation de la concentration de l'antigène, et on atteint finalement un point au-delà duquel il n'y a plus de précipité du tout.

./....

./.

Le rapport antigène-anticorps qui donne la réaction la plus rapide est le rapport optimal. Celui-ci ne restant valable que pour des solutions d'antigène et d'anticorps chimiquement pures.

Au total, il existe une zone de réaction à anticorps constant et antigène progressivement croissant avec rapport optimal A_g/A_c .

Considérant le titrage anticorps constant, nous pouvons distinguer 3 zones :

- la zone centrale d'équivalence
- la zone d'excès d'antigène
- et la zone d'excès d'anticorps

La zone d'excès d'antigène peut être divisée en une région où un fort excès inhibe totalement la précipitation et une région où un excès modéré permet une certaine précipitation.

La zone d'équivalence peut être de largeur variable et même se limiter au mélange dont le rapport est optimal.

Dans certains cas, il s'avère impossible d'obtenir une zone de neutralisation complète de l'antigène par l'anticorps, défaut qui peut être imputé à la grande dissociabilité du complexe A_g-A_c .

Dans certains types de réactions, il existe également une inhibition dans la zone d'excès d'anticorps, ce qui caractérise la prozone, puis lui succède la zone d'excès d'anticorps dans laquelle la

./..

vitesse de réaction est proportionnelle à la quantité d'antigène précipitée et, par conséquent, à la quantité de précipité.

Zone de réaction en fonction des taux de particules en présence, inhibition par excès de l'un des réactifs, dissociabilité du complexe Ag-Ac sont autant d'arguments qui laissent prévoir une instabilité de la réaction mais aussi une possibilité de dosage semi-quantitatif.

II. NOTIONS DE COMPETITION D'ANTIGENES

Les anticorps se comportent comme des colloïdes en solution possédant à leur surface des groupes très hydrophiles de sorte que chaque particule est entourée par une atmosphère d'eau qui lui est lâchement attachée et qui maintient cette particule en solution.

Or, le mélange antigène-anticorps peut être comparé à une réaction acide faible-base faible en ce sens qu'elle est variable et même réversible suivant les conditions expérimentales.

On a vu que la variation de proportions d'antigène-anticorps était à la base du phénomène de zone.

De même les variations des électrolytes permettent d'obtenir la réaction avec le maximum d'efficacité ou de l'inhiber.

Il en résulte que dans certaines conditions en rajoutant à une réaction effectuée dans un milieu de concentration saline donnée, un supplément d'antigène, on se retrouve dans la zone d'excès où la réaction

./....

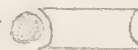
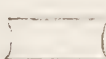
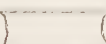
./.

modifications qu'elle détermine dans la répartition de S^* A et de S^* sont rapportées à celles provoquées par la substance S dans les mêmes conditions.

Lorsque S est antigénique, A est un anticorps obtenu par immunisation. Lorsque S n'est pas antigénique, il est nécessaire pour obtenir A, soit de rendre S antigénique, soit d'utiliser tout autre substance susceptible de reconnaître spécifiquement S.

SUBSTANCE A DOSER	TRACEUR S^* ou H^*	SELECTEUR A ou Ac	COMPLEXE S^*A ou H^*Ac	SUBSTANCE S^*-S^*A H^*-H^*Ac	ou F^* (b)
----------------------	---------------------------	----------------------	-------------------------------	--	-----------------

Standard (a)

0			+	 $\rightleftharpoons$ 		
1			+	 	+	
2	 		+	 	+	 
3	  		+	 	+	  

(a) mesuré par pesée et dilution

(b) mesurés par comptage

ne se produit plus et que ceci ajouté au caractère dissociable du complexe Ag-Ac permet de réaliser la réversibilité de la réaction. Dans le cas d'héماغglutination d'hématies porteuses d'hormone gonadotrope chorionique par un anticorps, il se produit une redistribution d'antigènes vis à vis des anticorps au profit des antigènes nouvellement introduits ; les hématies libérées sédimentent.

Cette notion de compétition des antigènes a fort bien été objectivée par :

III. LA METHODE RADIO-IMMUNOLOGIQUE

Par exemple, pour doser une substance "S" on utilise un système de référence fait de quantités constantes de cette substance marquée par un isotope radio-actif ou traceur "S*" et d'une substance A, réagissant spécifiquement avec S et qui peut être qualifiée de sélecteur.



Le schéma ci-dessous indique que, dans des conditions idéales, S inhibe de façon compétitive la liaison de S* à A ; S* A diminue et S* augmente en fonction des quantités croissantes de S, ce qui permet d'établir la courbe de référence ou courbe standard ; la substance à doser présente dans le milieu biologique complexe inconnu, est mise en présence du même système de référence et les

TECHNIQUE

PRESENTATION DU PRODUIT

1. Un flacon "test" qui contient sous forme lyophilisée des hématies de mouton, formolées, sensibilisées à l'hormone gonadotrope chorionique et agglutinées par du sérum de lapin anti H.C.G.
2. Un flacon "contrôle" qui contient sous forme lyophilisée des hématies de mouton, formolées, stabilisées dans du sérum normal de lapin (mais non sensibilisées à H.C.G.)
3. Des comprimés permettant de préparer une solution tampon de pH 8,3 qui sert à mettre en suspension les hématies des flacons "test" et "contrôle" et à diluer l'urine à tester.

Tout d'abord, au début de chaque série d'examen, on vérifie la qualité des réactifs en les mettant séparément en présence de la solution tampon.

Après filtration, l'urine à analyser est diluée à des taux croissants de $1/2$, $1/3$, $1/4$ au moyen de la solution tampon. Nous avons effectué systématiquement quatre dilutions pour chaque réaction. Pour certaines dilutions, nous avons réalisé la réaction en double, à la pipette et à la goutte.

Pour chaque réaction, la gamme de dilution de l'urine est réalisée en double :

./.

- à l'une d'entre elles, on ajoute 0,1 ml. de la suspension "test", à l'autre le même volume de la suspension "contrôle". Cette dernière permet de détecter la présence éventuelle d'anti-corps urinaires non spécifiques agglutinant les hématies de mouton.

La sensibilité diffère, bien entendu, en fonction du volume d'urine mis en jeu.

La durée de réaction varie selon le volume final : 1 à 2 heures pour un faible volume, 3 à 6 heures pour 1,1 ml.

Incubation à température ambiante, à l'abri des vibrations.

./.

LECTURE DES RESULTATS

On peut placer les tubes sur un portoir dont le fond est recouvert d'un miroir incliné à 45° permettant ainsi une vue nette et précise du fond des tubes sans les remuer.

S'il s'est produit une inhibition de l'agglutination (test positif) traduisant la présence d'H.C.G. dans l'urine testée, les hématies sédimentent au fond du tube sous forme d'un anneau rouge foncé et régulier.

En cas de test négatif, on observe une teinte rosée de toute la solution.

Le taux de H.C.G. Urinaire est obtenu par comparaison de l'ultime dilution positive de la série "test" avec le titre d'un étalon défini à l'aide de comprimés livrés par le fabricant et contenant une quantité connue de gonadotrophines.

Il nous paraît prudent d'effectuer la réaction avec un ml d'urine pure, ou diluée au $1/2$, qui permettra la mise en évidence d'une élimination hormonale encore faible (3 à 400 U.I. par litre) et une réaction à la goutte mettant en jeu un faible volume d'urine diluée au $1/3$ ou $1/4$ dont le résultat sera obtenu en 1 ou 2 heures pour les titres à 1600 U.I.

Le mode de prélèvement des urines est diversement considéré :

./.....

./.

Certains, à la suite de WIDE et GEMZELL, prélèvent les urines du matin.

- Pour sa part, WERY, aux termes de ses essais, a remarqué que pour 75% des observations, les urines du matin présentaient des taux de 2 à 16 fois plus élevés que ceux des urines de 24 H.

Il cite, par contre, DEMOL, RAPPE et CORNELIS qui auraient détecté des taux anormalement bas le matin.

Considérant ces discordances, et en fonction de l'élimination irrégulière d'H.C.G. au cours du nycthémère, il est préférable d'effectuer la réaction avec des échantillons prélevés sur des urines de 24 H. surtout lorsqu'il s'agit d'explorer la sécrétion placentaire au cours d'une grossesse anormale.

De plus, il est **nécessaire**, pour éviter au mieux les phénomènes de zone, de réfrigérer au préalable les urines, ce qui élimine une partie des sels minéraux.

./.

R E S U L T A T S

Nous avons mis en pratique la réaction du PREPUERIN chez 188 femmes qui présentaient une aménorrhée pour laquelle se discutait le diagnostic d'une grossesse éventuelle. Et nous avons pratiqué une étude comparative avec les réactions immunologiques du PREGNOSTICON et du test FUMOUZE, et avec les réactions biologiques de grossesse de REIPRICH ou de FRIEDMANN suivant les cas.

En outre, nous avons effectué également quelques recherches tendant à mettre en évidence les possibilités de renseignements semi-quantitatifs du PREPUERIN dans certaines circonstances particulières (34 cas) :

- un chapitre est réservé aux résultats lors des suspicions de grossesse extra-utérines (confirmées par la suite),
- nous verrons ensuite les réponses du test au cours des grossesses menacées en les confrontant avec l'évolution ultérieure (grossesse maintenue, ou avortement),
- une rubrique est consacrée à la surveillance des femmes ayant subi un avortement molaire.

Dans cette série de 222 cas, de diagnostics de grossesses plus ou moins précoces, ou de diagnostics de grossesses pathologiques, nous avons opéré les mesures semi-quantitatives entre un minimum évalué à 300 unités internationales et une limite supérieure située à 1600 U.I.

./...

./.

I. DIAGNOSTIC DE GROSSESSE

En ce qui concerne le diagnostic de grossesse normale, nous avons scindé les résultats en quatre groupes, selon des retards de règles croissants, ceci afin de **juger** de la précision du test dans les grossesses à leur tout début.

Ces 188 cas sont donc rangés selon des retards de :

- de 0 à 7 jours
- de 8 à 14 jours
- de 15 à 30 jours
- de plus d'un mois

RETARD DE REGLES DE 0 à 7 JOURS

- 37 tests :

- | | |
|------------------------|------|
| - femmes enceintes | - 15 |
| - femmes non enceintes | - 22 |

PREPUERIN - 1 faux positif (taux à la limite inférieure)

REIPRICH négatif et confirmé négatif 8 jours plus tard chez une femme de 27 ans.

PREGNOSTICON - 3 faux négatifs (le PREPUERIN était ici en accord avec le REIPRICH et la clinique).

FUMOUE - Pas d'erreur.

./....

./.

RETARD DE REGLES DE 8 à 14 JOURS

- 39 tests :

- femmes enceintes - 19
- femmes non enceintes - 20

PREPUERIN - 1 faux négatif

1 faux positif : cette femme a présenté une réaction positive à 300 U.I. et négative au-dessus après arrêt d'OVARIOSTAT. Sans doute s'agissait-il d'une reprise excessive de l'activité cyclique hypophysaire.

1 douteux à 300 U.I. négatif au-dessus (pas de grossesse.)

PREGNOSTICON - 1 faux négatif et 1 faux positif.FUMOUZE - Pas d'erreurRETARD DE REGLES DE 15 à 30 jours

- 56 tests :

- femmes enceintes - 36
- femmes non enceintes - 20

PREPUERIN - aucune erreurPREGNOSTICON - 2 faux négatifsFUMOUZE - pas d'erreurRETARDS DE REGLES DE PLUS D'UN MOIS

- 56 tests :

- femmes enceintes - 32
- femmes non enceintes - 24

./....

./.

PREPUERIN - 1 faiblement positif (douteux) à la limite inférieure (REIPRICH positif et FRIEDMANN positif à 500 U.L.)

5 phénomènes de zone.

Nous nous arrêterons un instant sur les phénomènes de zone relevés ici : il y en eût 5 cas.

- Deux en l'absence de grossesse donnaient des positivités dans les basses concentrations, comme l'indique le schéma des tubes échelonnés de 300 à 1600 U.I.

+ + - -
+ - - -

- Trois au cours d'une grossesse donnaient des négativités aux taux inférieurs (malgré une élimination hormonale massive à cette date) et rectifiés aux taux supérieurs, voire même un résultat enchevêtré :

- - + +
- + + +
+ - + -

PREGNOSTICON - Pas d'erreur.

FUMOUEZE - Pas d'erreur.

./....

./.

Il faut souligner qu'il y avait parmi ces femmes 21 d'entre elles de plus de 40 ans, abordant la période pré-ménopausique au cours de laquelle une sécrétion hypophysaire excessive pouvait fausser les tests.

Sans ces 21 cas, le PREPUERIN concordait avec la réaction biologique de grossesse et l'évolution clinique, même pour les cas de réponse positive avec des retards de règles inférieurs à 15 jours où l'on peut justement situer la période la plus critique du diagnostic.

./....

Nous pouvons dès lors établir un tableau comparatif du PREPUERIN et des autres tests utilisés pour ces suspicions de grossesse :

PREPUERIN : sur 188 cas - 3 erreurs - soit 1,7% sur 181 cas si l'on élimine ceux où l'interprétation de la réaction n'autorisait aucune conclusion :
2 cas douteux, 5 phénomènes de zone.

PREGNOSTICON : 6 faux négatifs }
 + 1 faux positif } 7 erreurs sur 151
 soit 4,6 %

FUMOUEZE : Pas d'erreur sur 152 cas

A noter qu'en ce qui concerne les 5 phénomènes de zone du PREPUERIN, il faut insister une fois encore sur l'influence de la concentration et de la nature des électrolytes sur ces phénomènes.

A la suite de ce travail, la formule et la concentration de la solution tampon ont été changées, ce qui laisse espérer une disparition de ces phénomènes.

II. AUTRES CIRCONSTANCES

Ici il ne s'agissait plus seulement d'établir le diagnostic d'une grossesse mais de juger de la qualité de celle-ci par une mesure semi-quantitative.

GROSSESSES MENACEES : 23 cas

- . Grossesses d'évolution favorable : 6
 - 5 fois le 5 fois le PREPUERIN se trouvait en accord avec la R.B.G.
 - 1 fois le PREPUERIN était positif jusqu'à 1600 U.I. alors que la réaction biologique était positive à 500 U.L. mais négative à 1000 U.L. Un test ultérieur confirma le PREPUERIN positif et la réaction biologique positive à 1500 U.L.
 - Le PREPUERIN s'est donc révélé d'estimation exacte 6 fois sur 6.
- . Grossesses d'évolution abortive : 17
 - 3 fois le PREPUERIN était totalement négatif
 - 5 fois il donnait des valeurs inférieures à 1600 U.I.
 - 6 fois les valeurs rapportées étaient égales à 1600 U.I. Les dosages n'ayant pas été effectués à des valeurs supérieures, on ne peut savoir si la négativité serait ou non apparue en concordance avec les limites trouvées dans ces mêmes cas par la R.B.G.

Ainsi, on ne peut conclure pour 2 cas :

./....

./.

- l'un où la R.B.G. était négative et l'expulsion eût lieu le lendemain,
- l'autre où la R.B.G. était positive à 1000 U.L. et chez qui la fausse-couche eût lieu 20 jours plus tard.

Par contre, nous relevons 3 cas de discordance avec la R.B.G. :

- 2 fois le PREPUERIN traduisait une excrétion inférieure à 1600 U.I. alors que dans le premier cas le REIPRICH était positif et dans le 2ème cas il y avait un REIPRICH positif et un FRIEDMANN positif à 80 U.L.
- 1 fois le PREPUERIN était positif à 1600 U.L. et le REIPRICH positif, mais le FRIEDMANN négatif à 500 U.L.

• GROSSESSES EXTRA-UTERINES : 5 cas

- 2 fois le PREPUERIN était négatif comme le REIPRICH
- 2 fois il donnait des valeurs inférieures à 1600 U.I. alors que le REIPRICH était positif, ce qui permet de souligner la valeur de l'estimation semi-quantitative.
- 1 fois le PREPUERIN était positif à 1600 U.I. (limite supérieure du dosage effectué) alors que le FRIEDMANN était négatif à 500 U.L.

• SURVEILLANCE POST-MOLAIRE : 6 cas

- les 6 fois le PREPUERIN fut totalement négatif comme la R.B.G.

T A B L E A U R E C A P I T U L A T I F

NOMBRE D'OBSERVATIONS

2 2 2

DIAGNOSTIC	NBRE DE CAS	ERREURS	CAS DOUTEUX	PHENOMENES DE ZONE
Diagnostic de grossesse nor- male	188	3 (2 faux positifs 1 faux négatif)	2	5
Surveillance de grossesse mena- cée	23	0	0	0
Grossesse extra-utérine	5	0	0	0
Surveillance post-molaire	6	0	0	0

./.

En conclusion, il apparait que la méthode du PREPUERIN permet de faire le diagnostic précoce de la grossesse avec un coefficient d'erreur fort limité. Si nous éliminons de nos 188 tests les 7 cas où la réaction n'autorisait aucune interprétation, il a été, en effet, de 1,7 % (3 cas sur 181).

Cette constatation est en accord avec celles de WERY et de MacGREGOR. La méthode du PREPUERIN a donné les mêmes résultats que celles de FUMOZE et des réactions biologiques et s'est avérée plus fidèle que la réaction du PREGNOSTICON.

En outre, la méthode du PREPUERIN permet d'effectuer des dosages semi-quantitatifs entre 300 et 1600 U.I. et nous avons testé ses possibilités dans les grossesses extra-utérines, les grossesses menacées, la surveillance post-molaire.

Les renseignements obtenus s'avèrent, d'ores et déjà, intéressants. Toutefois, le taux de 1600 U.I. est sans doute insuffisant pour affirmer la vitalité de l'oeuf lorsque la réaction est positive à ce taux si l'on considère que la limite de viabilité de l'oeuf établie par la réaction biologique de FRIEDMANN est de 500 U.L. soit environ 3500 U.I.

./....

C O N C L U S I O N S

La méthode du PREPUERIN, basée sur la réversibilité des réactions d'agglutination et la compétition des antigènes a été pratiquée dans 222 cas, soit pour un diagnostic qualitatif de la grossesse normale, soit pour un dosage semi-quantitatif dans certains cas pathologiques.

Les résultats ainsi obtenus ont été comparés avec ceux d'autres réactions immunologiques (FUMOUCHE et PREGNOSTICON) et biologiques (REIPRICH et FRIEDMANN).

Dans la grossesse normale, le diagnostic s'est révélé exact dans 178 cas sur 181, soit avec un coefficient d'erreur de 1,7 %. La réaction a donc fourni des résultats sensiblement équivalents à ceux du FUMOUCHE et des réactions biologiques, et très supérieurs à ceux du PREGNOSTICON.

Dans les circonstances pathologiques, le dosage semi-quantitatif s'est avéré intéressant. Toutefois, dans les grossesses menacées le taux maximum décelable de 1600 U.I. paraît sans doute un peu insuffisant pour affirmer la vitalité de l'oeuf en toute certitude.

Vu et permis
d'imprimer :

Le Recteur de
l'Académie de Paris

Vu le Doyen :

G. BROUET

Vu le Président
de Thèse :

F. LEPAGE.

B I B L I O G R A P H I E

G.S. WILSON, A.A. MILES

"Principles of Bacteriology and Immunity"
5th edition - vol.1

G. ROSSELIN "Presse Médicale"

76 N°45 - 23 Novembre 1968 - P. 2149

P. SERGENT - "Feuillets de Biologie"

Vol. X N° 46 - 1969 - P.35

J. THEBAULT et P. ESTELLON "Feuillets de Biologie"

Vol. IV - n° 17-1963

W.G. MacGREGOR, C.W. GALE, E. SIMMONS, G.J. KNIGHT

"Journal of Obst. and Gyn. of the Brit.Comm."
Vol. 73 n° 5 October 1966

P. WERY - "Bulletin de la Soc.Roy.Belge de Gyn. et d'Obst."

T. 35 - fasc.5 - 1965

P. WERY - "Revue Médicale de Liège"

Vol. XXI n° 10 - 1966

R. HECHTERMANS - "Bulletin de la Soc. Roy. Belge de Gyn. et d'Obstr."

T. 37 - Fasc.6 - 1967

